

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Putri malu (*Mimosa pudica*)2.1.1 Taksonomi Tanaman Putri malu (*Mimosa pudica*)

Taksonomi tanaman putri malu adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Division	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Order	: Fabales
Family	: Fabaceae
Subfamily	: Mimosoideae
Genus	: Mimosa
Species	: <i>Mimosa pudica</i> (Joseph <i>et al</i> , 2013)

Putri malu atau dalam bahasa latin disebut *Mimosa pudica* Linn. adalah tumbuhan dengan ciri daun yang dapat menutup dengan sendirinya saat disentuh dan membuka kembali setelah beberapa lama. Tanaman berduri ini termasuk dalam tanaman berbiji tertutup (*angiospermae*) dan terdapat pada kelompok tumbuhan berkeping dua atau dikotil (Haq, 2009).

2.1.2 Morfologi Tanaman Putri Malu

Putri malu tumbuh merambat atau kadang berbentuk semak atau setengah perdu dengan tinggi antara 0,3-1,5 m. Putri malu tumbuh liar di pinggir jalan, tempat-tempat terbuka yang terkena sinar matahari (Faridah, 2007).

Secara morfologi, tanaman putri malu terdiri dari beberapa organ penting, yaitu sebagai berikut :

1. Daun

Daun menyirip dan bertepi rata berwarna hijau, bagian bawah daun berwarna lebih pucat. Daun kecil – kecil dan majemuk, berbentuk lonjong dengan ujung lancip. Daun menutup bila disentuh

2. Batang

Batang bulat, berbulu dan berduri. Bulu – bulu halus melekat di sepanjang batang.

3. Akar

Akar putri malu berupa akar tunggang berwarna putih kekuningan.

4. Bunga

Bunga berbentuk bulat seperti bola, bertangkai, berwarna ungu/merah. Kelopak sangat kecil, putik berwarna kuning (gambar 2.1).



Gambar 2.1 Putri Malu (*Mimosa pudica*)

(Ahmad, 2012)

5. Buah

Buah berbentuk polong, berwarna hijau dengan ukuran 2mm x 6mm x 1mm (Dalimartha, 1999).

2.1.3 Kandungan Kimia Tanaman Putri Malu

Akar, batang dan daun putri malu memiliki aktivitas farmakologi seperti antibiotik, antikonvulsan, antihepatotoksin, antioksidan, analgesik dan antiinflamasi. Akar, batang dan daun putri malu mengandung mimosin yang merupakan alkaloid toksik, flavonoid, dan tannin. Akar putri malu mengandung sekitar 10 persen tannin. Ekstrak daun putri malu menunjukkan adanya komponen bioaktif seperti terpenoid, flavonoid, glikosid, alkaloid, kuinin, fenol, tannin saponin dan kumarin (Joseph, 2012).

2.1.3.1 Alkaloid

Alkaloid merupakan golongan zat tumbuhuan sekunder yang terbesar. Alkaloid adalah senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen biasanya dalam gabungan (Khunaifi, 2010).

Gugus basa yang mengandung nitrogen akan bereaksi dengan senyawa asam amino yang menyusun dinding sel bakteri dan DNA bakteri. Reaksi ini mengakibatkan berubahnya struktur dan susunan asam amino, sehingga menimbulkan perubahan sistem genetik pada rantai DNA sehingga mengalami kerusakan yang akan menyebabkan lisisnya sel bakteri yang menyebabkan kematian sel pada bakteri (Gunawan, 2009).

2.1.3.2 Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu golongan fenol alam yang terbesar. Flavonoid mempunyai sifat yang khas yaitu bau yang sangat tajam, sebagian besar merupakan pigmen warna kuning, larut air dan pelarut organik, dan mudah terurai pada temperatur tinggi (Melderer, 2002). Flavonoid memiliki efek sebagai antioksidan, antibakteri dan antiinflamasi. (Sjahid, 2008).

Senyawa fenol dan turunannya (flavonoid) merupakan salah satu antibakteri yang bekerja dengan mengganggu fungsi membran sitoplasma. Pada konsentrasi rendah flavonoid merusak membran sitoplasma yang menyebabkan bocornya metabolit penting yang menginaktifkan sistem enzim bakteri, sedangkan pada konsentrasi tinggi mampu merusak membran sitoplasma dan mengendapkan protein sel (Volk dan Wheller, 1993).

2.1.3.3 Tannin

Tannin sebagai antibiotik memiliki tiga mekanisme yaitu pertama, tannin bersifat astrigen (zat yang menciutkan): tannin dapat membentuk kompleks dengan enzim mikroba ataupun substrat. Kedua, tannin masuk melalui membrane mikroba, untuk mencapai membrane tannin harus melewati dinding sel mikroba. Dinding sel terbuat dari polisakarida dan protein yang berbeda yang memungkinkan bagian dari tannin masuk. Ketiga, tannin membentuk kompleks dengan ion metal. Kebanyakan tannin memiliki lebih dari dua grup o-difenol pada molekulnya, yang dapat mengkelat ion-ion metal seperti Cu dan Fe. Tannin mereduksi ketersediaan ion metal esensial untuk mikroorganisme (Firial, 2008)

Mekanisme kerja tannin sebagai antibiotik berhubungan dengan kemampuan tannin dalam menginaktivasi adhesin sel mikroba (molekul yang menempel pada sel inang) yang terdapat pada permukaan sel dan menstimulasi sel-sel fagosit yang berperan dalam respon imun selular. Tannin yang mempunyai target pada polipeptida dinding sel akan menyebabkan kerusakan pada dinding sel (Khunaifi, 2010)

2.1.4 Kegunaan Tanaman Putri Malu

Tanaman putri malu mempunyai khasiat cukup besar untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit. Dari daun hingga ke akarnya, tanaman

ini berkhasiat sebagai *transquilizer* (penenang), ekspektoran (peluruh dahak), *diuretic* (peluruh air seni), antitusif (antibatuk), antipiretik (penurun panas), dan antiradang (Jenova, 2009).

Para ahli pengobatan Cina dan penelitian di AS serta Indonesia mengindikasikan putri malu bisa dipakai untuk mengobati berbagai penyakit lain, seperti radang mata akut, kencing batu, panas tinggi pada anak-anak, cacingan, insomnia, peradangan saluran napas (*bronchitis*) dan herpes. Pemanfaatan untuk obat dapat dilakukan dengan cara diminum maupun sebagai obat luar (Jenova, 2009).

Hanya saja pemakaian akar putri malu dalam dosis tinggi bisa mengakibatkan keracunan dan muntah-muntah. Wanita hamil juga dilarang minum ramuan tersebut karena bisa membahayakan janin (Jenova, 2009)

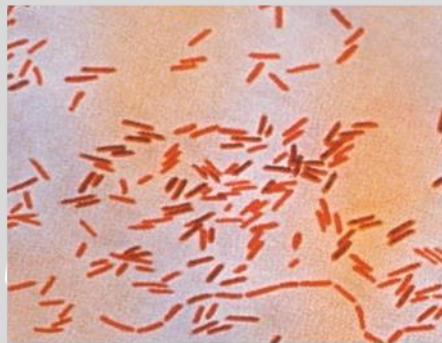
2.2 *Salmonella Typhi*

2.2.1 Taksonomi dan Klasifikasi

Klasifikasi *Salmonella Typhi* adalah sebagai berikut (Todar, 2008):

Kingdom	: Bacteria
Phylum	: Proteobacteria
Class	: Gamma Proteobacteria
Order	: Enterobacteriales
Family	: Enterobacteriaceae
Genus	: Salmonella
Spesies	: <i>Salmonella Enterica</i> subspesies <i>enteric</i> serotipe <i>Typhi</i> atau <i>Salmonella Typhi</i> (Brooks et al, 2008).

Salmonella adalah bakteri gram negatif fakultatif berbentuk batang (gambar 2.2) yang termasuk dalam famili *Enterobacteriaceae* (Toddar, 2008). Genus ini dinamakan *salmonella* untuk menghormati seorang dokter hewan dari Amerika bernama Daniel Salmon yang pertama kali mengisolasi *S. Choleraesuis* dari babi (Klochko *et al*, 2011). Taksonomi *salmonella* kompleks, karena perkembangan dan penggunaan beberapa nomenklatur yang berbeda selama bertahun-tahun. Skema antigenik Kaufmann-White memberikan lebih dari 2000 spesies *salmonella*, karena setiap tipe antigenik baru yang ditemukan diberi nama spesies tersendiri, misalnya *salmonella typhimurium* (Dzen *et al*, 2003).

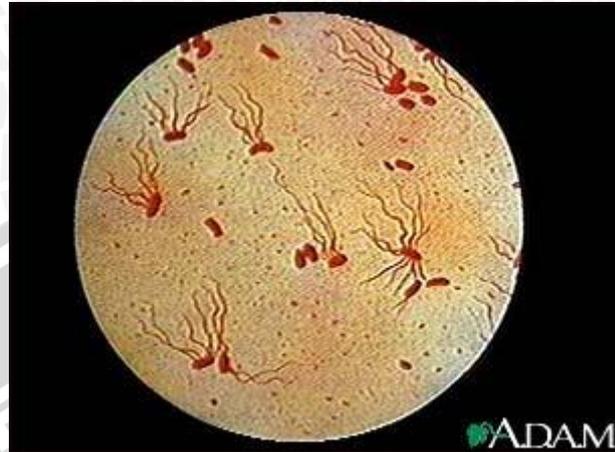


Gambar 2.2. *S. Typhi* Dengan Pewarnaan Gram Menunjukkan Batang Gram Negatif (Toddar, 2008).

2.2.2 Morfologi dan Identifikasi

Salmonella Typhi berbentuk batang dengan ukuran 2 - 4 mikrometer x 0.5 - 0.8 mikrometer, berflagella dan tidak berkapsul gambar 2.3. Bakteri ini bersifat gram negatif, tidak membentuk spora, fakultatif anaerob, menimbulkan reaksi fermentasi terhadap manitol dan sorbitol, dan tidak memberikan hasil pada reaksi indol dan laktosa (Rasmilah, 2001)). *Salmonella* resisten terhadap bahan kimia tertentu (misal, hijau brilian, natrium tetrionat, natrium deoksikolat) yang menghambat bakteri enterik lain; oleh karena itu, senyawa-senyawa tersebut

berguna untuk inklusi isolat *salmonella* dari feses pada medium (Brooks *et al*, 2007).



Gambar 2.3 Bakteri *Salmonella Typhi*

(ADAM. 2010)

2.2.3 Epidemiologi

Di negara yang sedang berkembang insidens demam tifoid pada umumnya sangat tinggi. Demikian juga di Indonesia, insidensi demam tifoid sangatlah tinggi. Sedangkan, insiden demam tifoid di seluruh dunia menurut data pada tahun 2002 sekitar 16 juta per tahun, 600.000 di antaranya menyebabkan kematian. Di Indonesia, infeksi *S.Typhi* banyak ditemukan pada anak usia 0–3 tahun, dengan usia termuda adalah 2,5 tahun. Kenyataan ini merupakan informasi baru, karena selama ini dianggap bahwa demam tifoid hanya terdapat pada anak yang lebih besar dan orang dewasa. Akan tetapi, 77% penderita demam tifoid terdapat pada usia 3–19 tahun dengan puncak tertinggi pada usia 10–15 tahun (Simanjuntak, 1993).

Penderita demam tifoid yang memerlukan perawatan di rumah sakit hanya 1/7 dari seluruh kasus. Golongan yang memerlukan perawatan itu adalah anak-anak di atas 10 tahun dan dewasa muda. Anak yang lebih muda (di bawah

10 tahun) memperlihatkan gejala penyakit yang lebih ringan, sehingga golongan ini hampir tidak memerlukan perawatan di rumah sakit. Hal ini merupakan suatu keuntungan dari satu pihak karena meringankan beban perawatan. Tapi dari segi epidemiologi keadaan ini merupakan hal yang dapat merugikan, karena yang tidak dirawat di rumah sakit dapat merupakan sumber penularan yang potensial pada orang lain (Simanjuntak, 1993).

2.2.4 Perbenihan dan Reaksi Biokimia

Salmonella tumbuh dengan mudah pada media yang sederhana, tetapi hampir semuanya tidak meragikan laktosa atau sukrosa. Organisme ini membentuk asam dan kadang-kadang gas dari glukosa dan manosa, serta membentuk H₂S dari thiosulfat (Dzen, *et al.*, 2003).

Medium EMB, MacConkey, atau deoksikolat memungkinkan deteksi cepat organisme yang tidak memfermentasikan laktosa (tidak hanya *salmonella* dan shigela tetapi juga proteus, serratia, pseudomonas, dan lain-lain). Organisme gram positif sedikit dihambat pada medium-medium tersebut diatas. Medium Bismuth Sulfit (B.S.A – *Bismuth Sulfite Agar*) memungkinkan deteksi cepat *salmonella* yang membentuk koloni hitam karena produksi H₂S. Banyak *Salmonella* menghasilkan H₂S (Brooks, 2008).

2.2.5 Struktur Antigen

Salmonella Typhi adalah bakteri enterik yang bersifat gram negatif, mempunyai antigen permukaan yang cukup kompleks dan mempunyai peran penting dalam proses terjadinya respon imun pada individu yang terinfeksi. Antigen permukaan tersebut terdiri dari antigen flagel (antigen H), antigen somatic (antigen O) dan antigen kapsul atau antigen K (antigen Vi) (Darmawati, 2009).

Antigen O disebut juga sebagai antigen dinding sel karena antigen tersebut adalah bagian *outer layer* dari dinding sel bakteri gram negatif. Antigen O tersusun dari LPS (lipo polisakarida) yang berfungsi pula sebagai endotoksin, resisten terhadap pemanasan 100°C, alkohol dan asam, reaksi aglutinasinya berbentuk butir-butir pasir (Darmawati, 2009).

Antigen Ha atau antigen flagel, antigen ini terdiri dari suatu protein yang dikode oleh gen *flg* yang berada pada lokus *fliC*. Antigen H bersifat termolabil dan dapat rusak oleh alkohol, pemanasan pada suhu diatas 60°C dan asam, dimana pada reaksi aglutinasinya berbentuk butir-butir pasir yang hilang bila dikocok. Antigen H terdiri dari 2 fase yaitu antigen H fase 1 (H1) dan antigen H fase 2 (H2) sehingga dapat dijumpai *S. Typhi* serovar H1 dan *Salmonella Typhi* serovar H2. Sedangkan antigen H1 terdiri dari H1-d dan H1-j sehingga dapat dijumpai pula *S. Typhi* H1-d yang tersebar luas di seluruh dunia dan *S. Typhi* serovar H1-j yang hanya dijumpai di Indonesia. Strain bakteri *S. Typhi* serovar H1-j bersifat kurang motil pada media semi solid agar dan kurang invasive apabila dibandingkan dengan *S. Typhi* serovar H1-d (Darmawati, 2009).

Antigen Vi atau antigen kapsul, yaitu antigen yang terdiri dari polimer polisakarida dan bersifat asam. Antigen Vi yang dimiliki oleh bakteri berfungsi sebagai antiopsonik dan antifagositik, ekspresi anigen tersebut dikode oleh gen *tviA* yang berada di dalam lokus *via B*, tidak semua stran *S. Typhi* mengekspresikan antigen Vi. Antigen ini mudah rusak oleh pemanasan selama i jam pada suhu 60°C, selain itu pada penambahan fenol dan asam, dimana reaksi aglutinasinya berbentuk seperti awan (Darmawati, 2009).

2.2.6 Toksin dan Enzim

Genus *Salmonella* dapat memproduksi enterotoksin yang memiliki keterkaitan dengan toksin korela secara struktural dan antigen. Enterotoksin ini dapat mengakibatkan sekresi cairan pada usus tikus dan dikenali oleh antibodi yang melawan toksin korela dan enterotoksin *termolabile* yang dimiliki oleh *Escherichia coli*. Tetapi enterotoksin ini tidak berikatan pada gangliosida GM1 (reseptor untuk enterotoksin korela dan *Escherichia coli*). Pada *salmonella* juga didapatkan sitotoksin yang mampu menghambat sintesis protein dan secara imunologisnya berbeda dengan toksin Shiga. Kedua jenis toksin ini berperan terhadap timbulnya gejala diare pada salmonellosis (Todar, 2008). Selain itu, *Salmonella* juga mengandung lipopolisakarida (LPS) (Virella, 1997). Endotoksin ini bertanggung jawab atas terjadinya demam yang tampak pada penderita penyakit ini (Joklik, 1992).

2.2.7 Patogenitas

Salmonella Typhi masuk melalui makanan dan air yang tercemar. Sebagian kuman dimusnahkan oleh asam lambung dan sebagian lagi masuk ke usus halus dan mencapai jaringan limfoid "plak Peyeri" di ileum terminalis yang hipertrofi. Bila terjadi komplikasi perdarahan dan perforasi intestinal, kuman menembus lamina propia, masuk ke aliran limfe mencapai kelenjar limfe mesenterial, kemudian masuk ke aliran darah melalui duktus torasikus. *S. Typhi* lain dapat mencapai hati melalui sirkulasi portal dari usus. *S. Typhi* bersarang di "plak Peyeri", limpa, hati, dan bagian-bagian lain dalam sistem retikuloendotelial. Endotoksin *S. Typhi* berperan dalam proses inflamasi lokal pada jaringan tempat kuman tersebut berkembang biak. *S. Typhi* dan endotoksinya merangsang sintesis dan pelepasan zat pirogen dan leukosit pada jaringan yang meradang, sehingga terjadi demam (Maria, 2009).

1. Daya invasi : *S. Typhi* di usus halus dapat penetrasi ke dalam epitel, subepitel, sampai di lamina propia. Pada saat bakteri mendekati lapisan epitel, *brush border* berdegenerasi dan kemudian bakteri masuk ke dalam sel. Setelah penetrasi, organisme difagosit oleh makrofag, berkembang biak dan dibawa oleh makrofag ke organ tubuh lain.
2. Antigen permukaan : Kemampuan bakteri untuk hidup intraseluler mungkin disebabkan oleh adanya antigen permukaan (antigen Vi).
3. Endotoksin : Pada binatang percobaan endotoksin *Salmonella* menyebabkan efek yang bervariasi antara lain demam dan syok.
4. Enterotoksin : *Salmonella* menghasilkan enterotoksin yang termolabil (Maria, 2009).

2.2.8 Infeksi Klinis

Manifestasi klinik infeksi karena *Salmonella* terdapat bermacam-macam jenis penyakit. Namun, penyakit infeksi yang disebabkan oleh karena *S. Typhi*, yang tersering adalah demam tifoid dan gastroenteritis (Brooks, 2008; Sadiq, 2009).

1. Demam Tifoid

Demam tifoid adalah penyakit sistemik yang ditandai dengan demam, rasa sakit pada perut yang disebabkan oleh penyebaran *S. Typhi* atau *S. Paratyphi*. Penyakit ini awalnya disebut demam tifoid karena memiliki gejala yang sama dengan tifus. Namun, pada awal 1800-an, demam tifoid jelas didefinisikan patologis sebagai penyakit yang unik atas dasar asosiasi dengan patch Peyer pembesaran dan kelenjar getah bening mesenterika. Pada tahun 1869, menurut rute anatomis infeksi, demam enterik istilah diusulkan sebagai sebutan alternatif untuk membedakan demam tifoid dari tifus. Namun sampai hari ini, demam tifoid dan tifus lah yang sering disebut dalam masyarakat (Fauci *et al*,2008).

Salmonella yang tertelan mencapai usus halus, masuk kedalam aliran limfatik dan kemudian masuk ke aliran darah. Organisme ini dibawa oleh darah ke berbagai organ, termasuk usus. *Salmonella* bermultiplikasi di jaringan limfoid usus dan diekskresikan di dalam feses. Setelah masa inkubasi selama 10-14 hari, timbul demam, malaise, sakit kepala, konstipasi, bradikardia, dan mialgia. Demam meningkat sampai *plateau* yang tinggi, dan terjadi pembesaran limpa serta hati. Meski jarang pada beberapa kasus terlihat bintik-bintik merah (*Rose spots*) yang timbul sebentar, biasanya pada kulit, abdomen, atau dada. Pada masa sebelum antibiotik, komplikasi utama demam enterik adalah perdarahan dan perforasi usus, dan angka mortalitasnya adalah 10-15%. Terapi dengan menggunakan antibiotik dapat menurunkan mortalitas hingga 1% (Brooks *et al*, 2007).

2. Gastroenteritis

Penyakit gastroenteritis merupakan sindroma/infeksi usus, yang disebabkan oleh infeksi bakteri *S. Typhi*, masa inkubasi penyakit ini berkisar antara 12-48 jam atau lebih. Gejalanya biasanya berupa mual-mual dan muntah yang mereda dalam beberapa jam, kemudian diikuti dengan nyeri abdomen dan demam. Adapun pada kasus yang berat dapat berupa diare yang bercampur darah. Penderita sering sembuh dengan sendirinya dalam jangka waktu 1-5 hari, tetapi kadang-kadang dapat menjadi berat dimana terjadi gangguan keseimbangan elektrolit dan dehidrasi (Sadiq, 2009).

2.2.9 Diagnosa Laboratorium

1. Spesimen

Darah untuk biakan harus diambil berulang kali. Pada demam enterik dan septikemia, biakan darah sering positif dalam minggu pertama penyakit. Biakan

sumsum tulang dapat bermanfaat. Biakan urin dapat positif setelah minggu kedua.

Spesimen feses juga harus diambil berulang-ulang. Pada demam enteric, feses akan memberikan hasil positif mulai minggu kedua atau ketiga. Pada enterokolitis, selama minggu pertama.

Biakan positif dari drainase duodenum menunjukkan adanya *salmonella* di traktus bilir pada karier (Jawetz, 2007)

2. Metode Isolasi *Salmonella Typhi*

a. Biakan pada medium diferensial

MacConkey atau deoksikolat memungkinkan deteksi cepat mikroorganisme yang tidak mefermentasikan laktosa. Organisme gram positif sedikit dihambat. Medium bismuth sulfidat memungkinkan deteksi cepat *salmonella* yang membentuk koloni hitam karena produksi H₂S. Banyak *salmonella* menghasilkan H₂S (Jawetz, 2007).

b. Biakan pada medium selektif

Spesimen diletakkan pada agar *Salmonella-shigella* (SS), agar enteric Hectoen atau agar deoksikolat sitrat, yang membantu pertumbuhan *salmonellae* dan *shigellae* melebihi *Enterobacteriaceae* lain (Jawetz, 2007).

c. Biakan pada *Enrichment* Medium

Spesimen (biasanya tinja) juga diletakkan di dalam selenit F atau tetrationsat. Kedua medium ini menghambat replikasi bakteri normal usus dan memungkinkan multiplikasi *salmonella*. Setelah inkubasi selama 1-2 hari, spesimen tersebut diletakkan pada medium diferensial dan medium selektif (Jawetz, 2007).

d. Identifikasi akhir

Koloni yang dicurigai pada medium padat diidentifikasi dengan pola reaksi biokimia dan uji aglutinasi *slide* dengan serum spesifik (Jawetz, 2007).

3. Metode Serologi

Teknik serologi digunakan untuk mengidentifikasi biakan yang tidak diketahui dengan serum yang telah diketahui dan juga digunakan untuk menentukan titer antibodi pada pasien yang tidak diketahui penyakitnya, walaupun titer antibodi ini tidak selalu bermanfaat untuk diagnosis infeksi salmonela (Jawetz, 2007).

a. Uji aglutinasi pada gelas obyek

Pada pemeriksaan ini, serum yang telah diketahui dan biakan yang tidak diketahui dicampur di atas gelas obyek. Bila terjadi gumpalan, dapat dilihat dalam beberapa menit. Pemeriksaan ini berguna untuk identifikasi pendahuluan dari biakan (Jawetz, 2007).

b. Tes widal

Pada infeksi *S. Typhi*, aglutinin serum meningkat tajam selama minggu kedua dan ketiga pada infeksi *salmonella*. Sedikitnya dua specimen serum, yang diambil dengan selang waktu 7-10 hari, dibutuhkan untuk membuktikan adanya kenaikan titer antibody. Pengenceran serial (dua kali lipat) dari serum yang tidak diketahui diuji terhadap antigen *salmonella*. Interpretasi hasilnya adalah sebagai berikut: (1) Titer O yang tinggi atau meningkat ($\geq 1 : 160$) menandakan adanya infeksi aktif. (2) Titer h yang tinggi ($\geq 1 : 160$) menunjukkan riwayat imunisasi atau infeksi di masa lampau. (3) Titer antibody yang tinggi terhadap antigen Vi timbul pada beberapa *carrier*. Hasil pemeriksaan serologi pada infeksi *salmonella* harus diinterpretasikan dengan hati-hati.

Kemungkinan adanya antibodi yang bereaksi silang, membatasi penggunaan serologi dalam diagnosis infeksi *salmonella* (Jawetz, 2007).

2.2.10 Pengobatan

Terapi antibiotik untuk infeksi *salmonella* yang invasif adalah dengan menggunakan ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, atau sevalosporin generasi ketiga. Selain itu, kloramfenikol juga merupakan obat pilihan untuk demam tifoid. Kloramfenikol diberikan secara per oral atau secara IV 25mg/kg sampai 14-21 hari (Fauci *et al*, 2008). Sayangnya pada saat ini mulai muncul strain yang muncul terhadap kloramfenikol, ampisilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol atau dikenal sebagai MDR (Dzen *et al*, 2003). Pengobatan pilihan untuk MDR diantaranya adalah ciprofloxacin, ceftriaxon, dan azitromycin (Fauci *et al*, 2008).

2.3 Antibiotik

Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroorganisme yang dapat menghambat atau membunuh mikroorganisme lain. Definisi yang luas ini meliputi kisaran zat-zat kimia dengan berbagai ragam toksisitas terhadap manusia (Ester, 2002).

Bedasarkan sifat toksisitasnya ada antibiotik yang bersifat bakteriostatik atau bakteriosidal. Istilah “bakteriostatik” menggambarkan suatu obat yang sewaktu-waktu menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Keberhasilan pengobatan ini sering bergantung pada partisipasi mekanisme pertahanan tubuh inang. Lebih jauh, efeknya dapat berubah: apabila obat dihilangkan, organisme akan tumbuh kembali, dan infeksi atau penyakit akan kambuh. Obat bakteriostatik yang khas adalah tetrasiklin atau sulfonamide (Katzung, 2004).

Istilah “bakteriosidal” digunakan untuk obat yang menyebabkan kematian mikroorganisme. Obat bakteriosidal yang khas adalah beta-laktam (penisilin, sefalosporin) dan aminoglikosida (Katzung, 2004).

Istilah “bakteriostatik” dan “bakteriosidal adalah relatif, bukan absolut. Kadang-kadang pengobatan jangka panjang dengan obat-obat bakteriostatik dapat membunuh populasi bakteri tertentu (misalnya, kloramfenikol, dan meningokokus), sedangkan dengan obat bakteriosidal mungkin gagal (misalnya, penisilin G dan enterokokus), baik in vitro maupun in vivo (Katzung, 2004).

Antibiotik yang ideal juga harus memenuhi syarat-syarat sebagai berikut :

- a. Mempunyai kemampuan untuk mematikan atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang luas (*broad spectrum antibiotic*).
- b. Tidak menimbulkan terjadinya resistensi dari mikroorganisme patogen.
- c. Tidak menimbulkan efek samping (*side effect*) yang buruk pada tubuh, seperti reaksi alergi, kerusakan syaraf, iritasi lambung, dan sebagainya.
- d. Tidak mengganggu keseimbangan flora normal tubuh seperti flora usus atau flora kulit (Brooks, 2008).

2.3.1 Mekanisme Kerja Obat Antibiotik

Mekanisme aksi obat antibiotik dapat dikelompokkan menjadi empat kelompok utama, yaitu :

2.3.1.1 Penghambatan terhadap Sintesis Dinding Sel

Bakteri memiliki lapisan luar yang rigid, yaitu dinding sel. Dinding sel berisi polimer mucopeptida kompleks (peptidoglikan) yang secara kimia berisi polisakarida dan campuran rantai polipeptida yang tinggi, polisakarida ini berisi gula amino N-acetylglucosamine dan asam acetylmuramic (hanya ditemui pada bakteri). Dinding sel berfungsi mempertahankan bentuk mikroorganisme dan pelindung sel bakteri, yang mempunyai tekanan osmotik internal yang tinggi (3-

5x lebih besar pada bakteri Gram positif daripada bakteri Gram negatif). Trauma pada dinding sel atau penghambatan dalam pembentukannya dapat menimbulkan lisis pada sel (Brooks, 2008).

2.3.1.2 Penghambatan terhadap Fungsi Membran Sel

Sitoplasma semua sel hidup dibatasi oleh membran sitoplasma, yang berperan sebagai barrier permeabilitas selektif, memiliki fungsi transport aktif, dan kemudian mengontrol komposisi internal sel. Jika fungsi integritas dari membran sitoplasma dirusak akan menyebabkan keluarnya makromolekul dan ion dari sel, kemudian sel rusak atau terjadi kematian. Membran sitoplasma bakteri mempunyai struktur berbeda dibanding sel binatang dan dapat dengan mudah dikacaukan oleh agen tertentu. Oleh sebab itu, kemoterapi selektif adalah yang sangat memungkinkan. Contoh dari mekanisme ini adalah polimiksin pada Gram negatif (Brooks, 2008).

2.3.1.3 Penghambatan terhadap Sintesis Protein

DNA, RNA dan protein memegang peranan sangat penting di dalam proses kehidupan normal sel. Hal ini berarti bahwa gangguan apapun yang terjadi pada pembentukan atau pada fungsi zat-zat tersebut dapat mengakibatkan kerusakan total pada sel. Tetrasiklin, kloramfenikol, aminoglikosida, eritromisin dan linkomisin merupakan antibiotik yang dapat menghambat sintesis protein. Mekanisme kerjanya yaitu menghalangi terikatnya RNA pada tempat spesifik ribosom, selama pemanjangan rantai peptida. Bakteri mempunyai 70S ribosom, sedangkan sel mamalia mempunyai 80S ribosom yang mempunyai komposisi kimia dan spesifikasi fungsi yang berbeda. Inilah sebabnya antibiotik dapat menghambat sintesis protein dalam ribosom bakteri tanpa berpengaruh pada ribosom mamalia (Brooks, 2008).

2.3.1.4 Penghambatan terhadap Sintesis Asam Nukleat

Obat-obat yang memiliki aksi menghambat sintesis asam nukleat adalah rifampin, quinolon, pyrometamin, sulfonamid, dan trimetroprim. Mekanisme aksinya yaitu menghambat pertumbuhan bakteri dengan ikatan yang sangat kuat pada enzim DNA dependent RNA polymerase bakteri. Hal ini akan menghambat sintesis RNA bakteri. Resistensi pada obat-obat ini terjadi akibat perubahan pada RNA polymerase akibat mutasi kromosom yang sangat sering terjadi (Brooks, 2008).

2.3.2 Resistensi Mikroba terhadap Obat

Terdapat 4 jalur mekanisme resistensi antibiotik, yaitu penurunan permeabilitas terhadap antibiotik, adanya proses enzimatik, modifikasi letak reseptor obat, dan peningkatan sintesis metabolit antagonis terhadap antibiotik.

1. Perubahan permeabilitas

Antibiotik tidak dapat mencapai lokasi target yang dikehendaki. Keadaan ini berhubungan dengan penurunan permeabilitas dinding mikroorganisme terhadap antibiotik. Perubahan permeabilitas berhubungan dengan perubahan reseptor permukaan sel sehingga antibiotik kehilangan kemampuan untuk melakukan transportasi aktif guna melewati membran sel, dan akhirnya terjadi perubahan struktur dinding sel yang tidakspesifik. Sebagai contoh mekanisme ini terjadi pada Gram negatif. Bakteri Gram negatif mempunyai lapisan lipid pada membran luar dinding sel, membran luar tersebut terdiri dari protein transmembran yang berbentuk saluran, penuh berisi air. Perubahan yang terjadi pada porin akan menyebabkan penurunan permeabilitas terhadap antibiotik tertentu, misalnya golongan beta laktam (Hadinegoro, 1999).

2. Proses inaktivasi oleh enzim

Organisme patogen memacu terjadinya mekanisme biokimia, melalui proses enzimatik yang berperan mengurangi atau mengeliminasi antibiotik. Pada mikroorganisme yang telah mengalami mutasi, terjadi peningkatan aktifitas enzim atau terjadi mekanisme baru sehingga obat menjadi tidak aktif. Contoh, adanya β -laktamase menyebabkan penisilin dan sefalosporin menjadi inaktif, enzim asetilase menyebabkan golongan aminoglikosid tidak aktif melalui mekanisme fosforilasi, adenilasi, atau asetilasi. Modifikasi biokimia antibiotik oleh enzim bakteri merupakan suatu masalah yang sangat serius dalam pengobatan antibiotik dan kemoterapi (Hadinegoro, 1999).

3. Modifikasi lokasi reseptor sel target

Melalui mekanisme biokimiawi yang menyebabkan ikatan antara antibiotik dengan mikroorganisme tidak berlangsung lama, interaksi antara obat dengan sel target tidak terjadi. Pada mikroorganisme yang telah mengalami mutasi, perubahan biokimiawi ini terjadi selama fase pengobatan pasien. Contoh, resistensi yang terjadi pada pengobatan eritromisin, klindamisin, dan streptomisin (Hadinegoro, 1999).

4. Peningkatan sintesis metabolit yang bersifat antagonis

Peningkatan kemampuan mikroba untuk membuat zat metabolit esensial yang bersifat antagonis terhadap antibiotik, dapat memutuskan kerja antibiotik. Sebagai contoh terjadinya resistensi terhadap kloramifenikol, trimetropim disebabkan oleh plasmid mediated.

Sampai saat ini baru diketahui empat faktor tersebut di atas yang dapat memutuskan kerja antibiotik, yang selanjutnya dapat menyebabkan resistensi; masih terdapat faktor fisiologi dari mikroorganisme, tetapi hanya sedikit

berpengaruh yaitu replikasi genetik sel (*transcription, translocation*) (Hadinegoro, 1999).

2.3.3 Resistensi *Salmonella Typhi* Terhadap Antibiotik

Sejak tahun 1948 kloramfenikol merupakan *drug of choice* untuk infeksi *Salmonella*. Keampuhan kloramfenikol pada pengobatan demam tifoid telah diakui berdasarkan efektifitasnya terhadap *S. Typhi* di samping harga obat relative murah. Setelah kloramfenikol bertahan sekitar 25 tahun, dilaporkan oleh beberapa peneliti di berbagai negara adanya strain *S. Typhi* yang resisten terhadap kloramfenikol (Hadinegoro, 1999).

Peneliti India melaporkan adanya kasus demam tifoid yang resisten terhadap kloramfenikol pada tahun 1970, sedangkan di Mexico pertama kali dilaporkan pada tahun 1972. Resistensi tersebut ternyata diikuti oleh adanya resistensi *S. Typhi* terhadap obat-obat lain yang biasa dipergunakan untuk mengobati demam tifoid. Di negara berkembang, antibiotik yang tersedia untuk pengobatan demam tifoid adalah ampisilin, kloramfenikol, dan kotrimoksazol. Pertama kali adanya strain *S. Typhi* yang resisten terhadap ampisilin dan kloramfenikol di Mexico tahun 1973. Pada saat itu kotrimoksazol baru ditemukan sebagai pengganti kloramfenikol untuk mengobati demam tifoid; tetapi, ternyata kotrimoksazol cepat menjadi resisten. Pada perkembangan resistensi *S. Typhi* selanjutnya, beberapa negara melaporkan adanya strain *S. Typhi* yang telah resisten terhadap dua atau lebih golongan antibiotik utama untuk pengobatan demam tifoid yaitu kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin, dan kotrimoksazol (multi-drug resistant = MDR *S. Typhi*). Thailand (1984) merupakan negara yang pertama kali melaporkan adanya MDR pada demam tifoid anak, selanjutnya diikuti oleh negara lain (Hadinegoro, 1999).

Penyebab terjadinya MDR pada demam tifoid diduga karena:

1. Pemakaian antibiotik yang berlebihan (over-use),
2. Penggunaan antibiotik yang salah (mis-use), dan
3. Pemberian antibiotik yang kurang tepat (in-appropriate), di samping
4. Adanya faktor intrinsik mikrobiologi yaitu plasmid mediated (Hadinegoro, 1999).

2.4 Uji Sensitivitas Kuman terhadap Antibiotik

2.4.1 Metode Dilusi

Cara ini digunakan untuk menentukan KHM (Kadar Hambat Minimal) dan KBM (Kadar Bunuh Minimal) dari obat anti mikroba. Prinsipnya dengan menggunakan satu seri tabung reaksi yang diisi media cair dan sejumlah tertentu sel mikroba yang diuji. Kemudian masing-masing tabung diisi dengan obat yang telah diencerkan secara serial. Ada satu tabung yang hanya diisi bahan aktif tanpa kuman sebagai kontrol negatif dan ada pula satu tabung yang hanya diisi oleh kuman biakan sebagai kontrol positif. Selanjutnya, seri tabung diinkubasikan pada suhu 37°C selama 18-24 jam dan diamati terjadinya kekeruhan pada tabung. Konsentrasi terendah obat pada tabung yang ditunjukkan dengan hasil biakan yang mulai tampak jernih (tidak ada pertumbuhan mikroba) adalah KHM obat. KHM ini adalah kemampuan dari agen antibiotik yang menghambat multiplikasi bakteri uji (sebagai bakteristatik). Untuk mengukur kemampuan antibiotik untuk membunuh mikroorganisme, perlu dilakukan tes aktivitas bakterisidal dengan menggunakan modifikasi dari tes dilusi tabung. Selanjutnya biakan dari semua tabung yang jernih diinokulasikan pada media agar padat, diinkubasikan dan keesokan harinya (22-24 jam) diamati ada tidaknya koloni mikroba yang tumbuh. Konsentrasi terendah obat pada biakan padat yang ditunjukkan dengan adanya pertumbuhan < 0,1% inokulum original disebut kadar bunuh minimal (KBM) dari bahan antibiotik (Dzen, *et al*, 2003).

2.4.2 Metode Difusi Cakram

Metode difusi cakram dilakukan dengan menjenuhkan obat ke dalam kertas saring (cakram kertas). Cakram kertas yang mengandung obat tertentu ditanam pada media perbenihan agar padat yang telah dicampur dengan mikroba yang diuji, kemudian diinkubasikan 37°C selama 18-24 jam. Selanjutnya diamati adanya zona jernih di sekitar cakram kertas yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan mikroba. Apabila ada zona inhibisi yang cukup luas (sesuai dengan skala yang dipakai), maka menunjukkan bahwa antibiotik bekerja efektif, tetapi apabila tidak ada zona inhibisi menunjukkan bahwa bakteri resisten terhadap antibiotik tersebut (Dzen *et al*, 2003).

Untuk mengetahui hasil uji kepekaan terhadap antibiotik dapat dilakukan dua cara sebagai berikut:

1. Kirby Bauer, yaitu dengan membandingkan diameter dari area jernih (zona hambatan) di sekitar cakram dengan tabel standar yang dibuat oleh NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standard). Dengan table NCCLS ini dapat diketahui criteria sensitif, sensitif intermediet dan resisten.
2. Joan Stokes, yaitu dengan membandingkan radius zona hambatan antara bakteri kontrol yang sudah diketahui kepekaannya terhadap obat tersebut dengan isolat bakteri yang diuji. Pada cara Joan Stokes, prosedur uji kepekaan untuk bakteri kontrol dan bakteri uji dilakukan bersama-sama dalam satu piring agar (Dzen *et al*, 2003).

Interpretasi hasil dari metode difusi cakram ini tergantung dari perlakuan ketika tes. Variabel yang mempengaruhi antara lain dalamnya, pH, kandungan kation, suplemen, dan sumber dari agar Mueller Hinton; umur dan turbiditas inokulum bakteri; cara inokulum menyebar di cawan; suhu, udara, dan durasi

inkubasi; metode pembacaan hasil; antibiotik yang berada pada cawan, umur dan kondisi penyimpanannya (Dzen *et al*, 2003).

